

氏 名	金 友 英
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 5203 号
学位授与年月日	平成 20 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項
学 位 論 文 名	Alternative Pharmacokinetics of S-1 Components, 5-fluorouracil, Dihydrofluorouracil and α -fluoro- β -alanine after Oral Administration of S-1 Following Total Gastrectomy (S-1経口投与後のS-1の構成成分および5-fluorouracil、dihydrofluorouracil、 α -fluoro- β -alanineの薬物動態の胃全摘術による変化)
論文審査委員	主 査 教 授 平 川 弘 聖 副 査 教 授 岩 尾 洋 副 査 教 授 荒 川 哲 男

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】経口抗癌剤S-1はtegafur (FT)、5-chloro-2,4-dihydroxypyridine (CDHP)、potassium oxonate (OXO)の合剤である。FTは代謝され5-fluorouracil (5-FU) となり抗腫瘍効果を発揮する。5-FUはdihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) によりdihydrouracil (FUH₂) から α -fluoro- β -alanine (FBAL) へと代謝され不活化される。血中FBALが高値となることで心毒性や神経毒性が誘発されるという報告もある。CDHPはDPDと拮抗して5-FUの不活化を抑制するので、結果として5-FUの血中濃度が高まる。胃全摘患者では、胃の貯留能が無くなるため、S-1経口投与後の薬物動態が術前に比べて変化する可能性があり、これを検討した。

【対象】胃全摘を施行する予定の胃癌患者 6 名を対象とした。

【方法】術前と術後 2 週間以後の各 1 日にS-1 40mg/m²を単回投与し、以下の測定を行った。S-1経口投与前および投与後1、2、4、6、10時間後に採血し、血中のFT、5-FU、CDHP、OXO、FUH₂、FBALを測定した。24時間蓄尿を行い、5-FU、FUH₂、FBALの尿中排泄量を測定した。

【結果】胃全摘後の5-FUの血中最高濃度 (C_{max}) と血中濃度の投与後10時間までの時間積分値であるAUC_{1-10h}は、術前と比較し有意に高かった。また胃全摘後のCDHPおよびFBALのAUC_{1-10h}も術前と比較して有意に高かった。術後の尿中FBAL排泄量は術前に比べて高い傾向を認めた。

【結論】胃全摘後は、S-1経口投与による5-FUの血中C_{max}およびAUC_{1-10h}が術前より有意に高くなるので、抗腫瘍効果も高まるが、副作用も増強する可能性が示唆された。術後に5-FUのAUC_{1-10h}が高くなる機序として、胃全摘によりCDHPのAUC_{1-10h}が高くなるのが原因の 1 つと考えられた。術後のFBALのAUC_{1-10h}が術前と比較して有意に高まることは、心毒性や神経毒性の出現頻度が高くなる可能性があり、注意が必要と思われた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

経口抗癌剤S-1はtegafur (FT)、5-chloro-2,4-dihydroxypyridine (CDHP)、およびpotassium oxonate (OXO)の合剤である。FTは代謝され5-fluorouracil (5-FU) となり抗腫瘍効果を発揮する。5-FUは肝臓などでdihydrofluorouracil (FUH₂)、次いで α -fluoro- β -alanine (FBAL) へ分解され、尿中へ排出される。S-1は手術不能胃癌患者や胃癌術後の補助療法として用いられているが、胃全摘患者では、胃の貯留能が無くなるため、S-1経口投与後の薬物動態が術前に比べて変化する、抗腫瘍効果や副作用に影響を及ぼす可能性があり、本論文はこれを検討したものである。

本研究では胃全摘を施行する予定の胃癌患者6名を対象とし、術前と術後2週間以後の各1日にS-1 40mg/m²を単回投与した。S-1経口投与前および投与後1、2、4、6、10時間後に採血し、血中のFT、5-FU、CDHP、OXO、FUH₂、FBALを測定した。また同日に24時間蓄尿を行い、5-FU、FUH₂、FBALの尿中排泄量を測定し、術前術後の値を比較検討した。

その結果、胃全摘後の5-FUの血中最高濃度(C_{max})と、血中濃度の投与後10時間までの時間積分値であるAUC_{1-10h}は、術前と比較し有意に高く、また胃全摘後のCDHPおよびFBALのAUC_{1-10h}も術前と比較して有意に高いことが認められた。術後の尿中FBAL排泄量は術前に比べて高い傾向を認めた。以上、胃全摘後は、S-1経口投与による5-FUの血中C_{max}およびAUC_{1-10h}が術前より有意に高くなったが、その機序として、5-FUの不活化を抑制するCDHPのAUC_{1-10h}が胃全摘後に高まることが原因の1つと考えられた。その結果、抗腫瘍効果も高まるが、副作用も増強する可能性が示唆された。

本論文は、胃全摘におけるS-1投与後の血中動態を明らかにしたものであり、胃全摘後の補助化学療法の投与方法について寄与するものと考えられる。よって、本研究は博士(医学)の学位を授与されるに値するものと判定された。